



003822

2
41
3-24-87

THE UNITED STATES PATENT AND TRADEMARK OFFICE
IN RE APPLICATION OF: Kuniyoshi MASUZAWA, et al

FOR: 8-ALKOXYQUINOLONECARBOXYLIC ACID AND SALTS THEREOF EXCELLENT
IN THE SELECTIVE TOXICITY AND PROCESS OF PREPARING THE SAME
REQUEST FOR PRIORITY UNDER 35 U.S.C.
119 AND THE INTERNATIONAL CONVENTION

HONORABLE COMMISSIONER OF PATENTS
WASHINGTON, D. C. 20231

SIR:

In the matter of the above-identified application
for patent, Notice is hereby given that the Applicant claims
as Priority dates January 21, 1986 and September 18, 1986
the filing dates of the corresponding Convention Applications
filed in JAPAN . The corresponding Convention
Applications bear serial numbers 61-10880 and 61-220149
, respectively.

Certified Copies of the Convention Applications will
be submitted prior to the payment of the Final Fee.

Respectfully submitted,

OBLON, FISHER, SPIVAK,
McCLELLAND & MAIER, P. C.

MARVIN J. SPIVAK
REGISTRATION NUMBER 24,913

Norman F. Oblon

Attorney of Record

Registration No: 24,618

Crystal Square Five- Suite 400
1755 S. Jefferson Davis Highway
Arlington, Virginia 22202
(703) 521-5940

DATE: January 15, 1987

DOCKET NO: 1703-021-0



Serial # 01100, 21.
Group 122

日本国特許庁

PATENT OFFICE
JAPANESE GOVERNMENT

別紙添付の書類は下記の出願書類の謄本に相違ないことを証明する。
This is to certify that the annexed is a true copy of the following application as filed with this Office.

出願年月日 1986年1月21日
Date of Application:

出願番号 昭和61年特許願第10880号
Application Number:

出願人 杏林製薬株式会社
Applicant(s):

RECEIVED

SEP 18 1987

GROUP 120

CERTIFIED COPY OF
PRIORITY DOCUMENT

1987 0 日

特許庁長官
Director-General,
Patent Office

黒田明雄



出証昭 62-1793

(9,500円)

特 許 原 頁

(特許法第38条ただし書の規定による特許出願)

昭和61年1月21日

特許庁長官 宇賀道郎 殿

1. 発明の名称

^{センタッドクセイ}選択毒性に優れた^{スフ}8-アルコキシキノロンカルボン酸^{ワン}

およびその^{エンメラ}塩並びにその^{セイソクホフホフ}製造方法

2. 特許請求の範囲に記載された発明の数 2

3. 発 明 者

住 所 茨城県古河市西町5-71

^{マスザワ}氏 名 ^{クニヨシ}増 澤 國 泰 (他3名)

4. 特許出願人

住 所 東京都千代田区神田駿河台2丁目5番地

名 称 (139) 杏林製薬株式会社

代表者 荻 原 秀

5. 代 理 人

住 所 東京都千代田区神田北乗物町16番地

〒101 英ビル3階

電話 (252) 6619 (代)

氏 名 (6348) 弁理士 箕 浦 清

6. 添付書類の目録

- | | |
|----------|----|
| (1) 明細書 | 1通 |
| (2) 委任状 | 1通 |
| (3) 願書副本 | 1通 |

7. 前記以外の発明者

(1) 発明者

住 所 埼玉県久喜市青葉4丁目13番地の4

スズエ セイゴ
氏 名 鈴 江 清 吾

住 所 埼玉県久喜市青葉1丁目1-2-512

ヒライ ケイジ
氏 名 平 井 敬 二

住 所 埼玉県北葛飾郡鷺宮町桜田4-9-6

イシザキ タカヨシ
氏 名 石 崎 孝 義

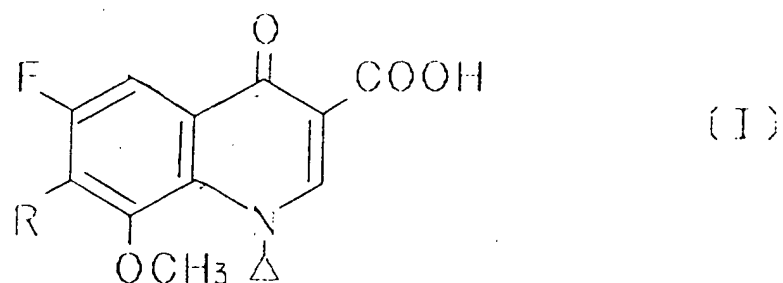
明 細 書

1. 発明の名称

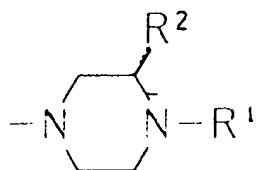
選択毒性に優れた 8-アルコキシキノロンカルボン酸およびその塩並びにその製造方法

2. 特許請求の範囲

(1) 一般式 (I)

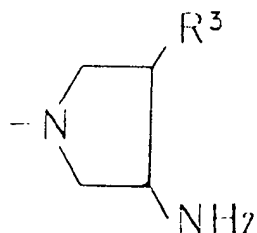


(式中、R は



(式中、R¹ および R² は各々独立して水素またはメチル基を示す)

または



(式中、 R^3 は水素またはメチル基を示す)
を示す。)

で表わされる8-メトキシキノロンカルボン酸誘導体およびその水和物並びにその塩。

(2) 特許請求の範囲第1項記載の化合物の少なくとも一種以上を有効成分とする抗菌剤。

3. 発明の詳細な説明

(産業上の利用分野)

本発明は、抗菌剤として極めて優れた新規キノロンカルボン酸誘導体、その製造方法ならびにその新規化合物を有効成分とする抗菌剤に関する。

(従来の技術)

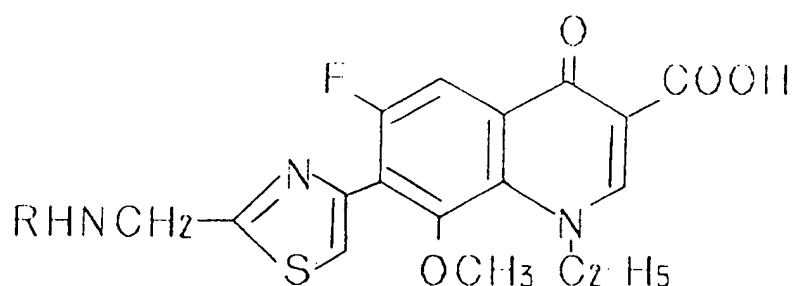
キノロンカルボン酸系抗菌剤は、ナリジクス

酸に始まり、ピロミド酸更にピベミド酸へと展開され、好気性グラム陰性菌に有効な尿路感染の治療薬として使用されている。

近年、本発明者らにより開発されたノルフロキサシンは、好気性グラム陰性菌のみならずグラム陽性菌にも活性を示し、しかもその抗菌力が著しく強化された。そして現在臨床に汎用されており、この分野に飛躍的進歩をもたらした。その後類似の置換基を有するオフロキサシン、シプロフロキサシンが開発されている。

また、最近、1位がシクロプロピル基で6,8-ジフッ素体（特開昭 60-126271、特開昭 60-214773）及び6-フッ素-8-塩素体（特開昭 60-126271、特開昭 61-1667）が開示された。

しかし、8-メトキシ体については公知化合物として特開昭 60-214773に記載される、以下に示す構造の化合物がわずかに知られるが、抗菌剤としての有利な特性は記載されていない。



〔発明が解決しようとする問題点〕

シプロフロキサシンは、ノルフロキサシンに比し更に強い抗菌力を有する。しかし、グラム陽性菌に対する抗菌力はグラム陰性菌のそれに比べてかなり劣るものである。更に動物あるいはヒトに経口投与した場合にはその *in vitro* 活性から期待されるほどの効力は得られず、経口吸収性もしくはバイオアベイラビリティに難点があるとされている。

また、本発明者らの研究によれば、6,8-ジフッ素体及び6-フッ素-8-塩素体のいくつかは、7位の置換基によっては経口吸収性に問題があったり脾臓萎縮や遅延毒性のために医薬品として使用不可能と考えられた。

また一方、 β -ラクタム系抗生物質、特に第三世代セファム系に高度耐性を示すメチシリン・セファム耐性黄色ブドウ球菌、表皮ブドウ球菌等のブドウ球菌、および腸球菌、溶連菌等、グラム陽性菌が再び臨床上問題となってきた。

更に、臨床検査技術の発達から嫌気性菌検査の普及により、皮膚や粘膜に常在する嫌気性菌が、日和見感染症の起炎菌となっていることが分ってきた。呼吸器感染症、腹腔内感染症、慢性中耳炎や副鼻腔炎、その他婦人科領域では嫌気性菌単独あるいは好気性菌との混合で検出されるケースが50から80%に達しているとされている。その組合せは大腸菌、腸球菌、その他連鎖球菌と嫌気性菌が約95%にも達している。そのようななかで、従来クリンダマイシン等の薬剤に感受性であった嫌気性菌の耐性獲得率が高まって来ており、化学療法剤の選択に重大な問題をなげかけている。

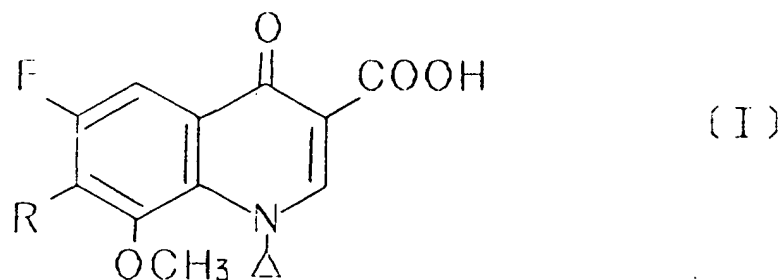
(問題点を解決するための手段および作用)

本発明者らは、これら諸問題を解決し、真に

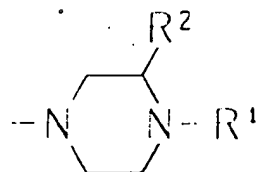
臨床上有用な薬剤開発を目的として、鋭意研究を重ねた結果、新規な本発明化合物が好気性グラム陰性菌はもとよりグラム陽性菌に対しても比類無き高活性を示すばかりか、従来キノロンカルボン酸系薬剤では、弱い活性しか示さなかった嫌気性菌やマイコプラズマ等に対しても強力な抗菌力を示す事が分った。

また、本発明化合物は、真核生物と原核生物との間の選択毒性に優れ、動物に経口的に投与した時に極めて良好な吸収性を示すのみならず、経口及び非経口的投与において広い安全域を示し、特に問題となる毒作用を示さない事から、人及び家畜類の医薬として、さらに魚介類及び植物の抗菌剤として非常に有用である。

本発明は一般式 (I)

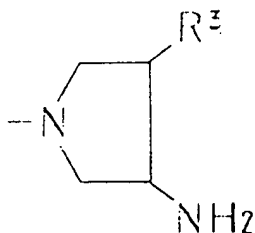


(式中、R は



(式中、R¹ 及び R² は各々独立して水素またはメチル基を示す)

または

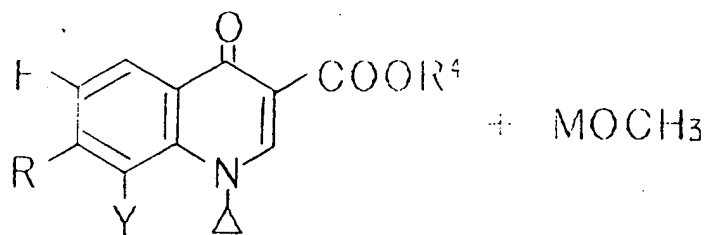


(式中、R³ は水素またはメチル基を示す)
を示す。)

で表わされる新規なキノロンカルボン酸誘導体、
それらの酸付加塩、アルカリ塩および水和物で
ある。

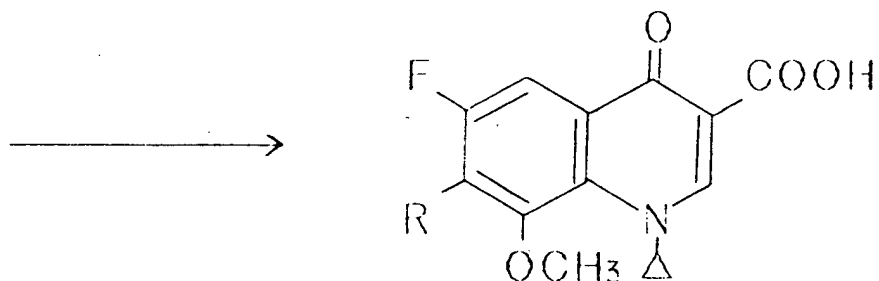
次に本発明化合物の製造方法の例を以下に示

す。



(II)

(III)



(I)

(式中、Mはアルカリ金属を、Yはハロゲン原子を、 R^4 は水素または低級アルキル基を示す。Rは前記と同じ。)

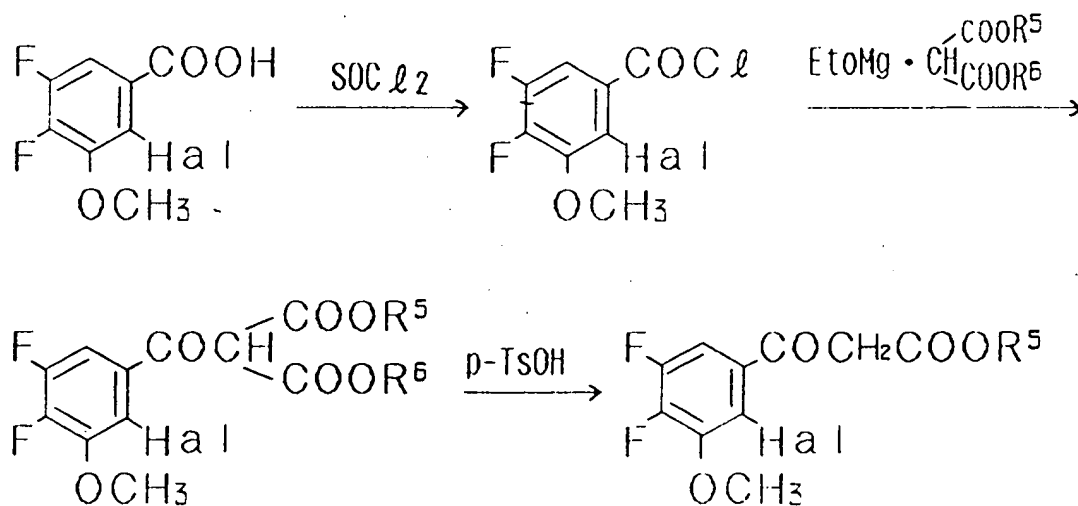
すなわち、式(II)で表わされる化合物を式(III)で表わされるアルカリ金属メチラートと反応させ、要すれば加水分解することによって式(I)で表わされる化合物が製造される。

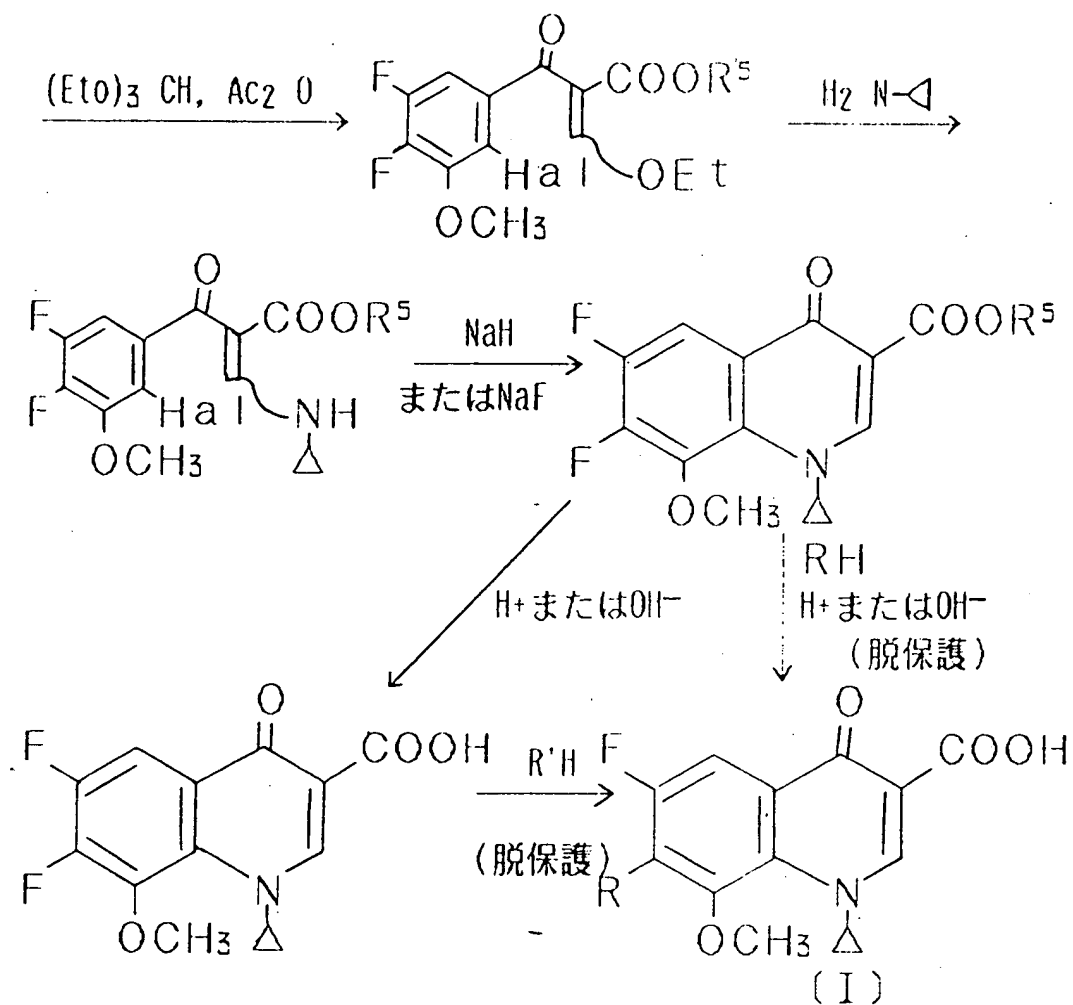
式(II)で表わされる化合物と式(III)で表

わされる化合物との反応は無溶媒下あるいは水、アルコール類、アセトニトリル、ジメチルスルホキシド、ジメチルホルムアミド、ジオキサン、ベンゼン等の溶媒中で実施することができるが、アルコール類を溶媒として用いる場合はメタノールを用いるのが好適である。式(Ⅲ)で表わされるアルカリ金属メチラートとしては、例えばナトリウム、カリウム、リチウム等のメチラートを使用することができ、メチルアルコールにアルカリ金属、水素化アルカリ金属等を作用させて合成し、そのまま反応に供してもよい。また、アルカリ金属メチラートを用いず、t-ブトキシカリウムまたはフッ化アルカリ等の塩基触媒下で化合物(Ⅱ)とメタノールとを反応させることもできる。更に詳しくは、式(Ⅱ)で表わされる化合物と少なくとも当モル以上の化合物(Ⅲ)で表わされるメチラートとを1～50倍容の前記触媒中で室温～200℃で1～100時間反応させるのが好適であり、封管中高温で反応させることが反応時間短縮のためには望まし

い。

また、一般式〔I〕で表わされる化合物のうち7位置換基すなわちRがピペラジニル基または3-メチルピペラジニル基の場合は、適当なメチル化剤、例えばメチルハライドまたはギ酸とホルムアルデヒド等を作用させて、対応するN-メチルピペラジン誘導体に変換することができる。例えばRがピペラジニル基の場合、ギ酸中でホルムアルデヒドを作用させて4-メチルピペラジニル基に変換することができる。本発明化合物はまた、以下の合成経路によっても製造することができる。





す)

次に式〔I〕で表わされる化合物は所望ならばその塩に常法に従って変換する事ができる。酸付加塩としては、例えば塩酸、硫酸、燐酸等の無機酸との塩、メタンスルホン酸、乳酸、酢酸、クニン酸、酒石酸、グルコン酸等の有機酸との塩等が挙げられる。またアルカリ塩としてはアルカリ金属またはアルカリ土類金属塩、例えばナトリウム、カリウム、カルシウム、マグネシウム等の、カリウム、カルシウム、マグネシウム等の塩、また重金属塩としては、銅、亜鉛、鉄、金、銀、白金、マンガン等の塩、有機塩としてはグアニジン等の塩が挙げられる。

更に本発明化合物が人、獣、魚介または植物へ投与又は適用される時は、従来薬学的に良く知られた形態および経路が用いられる。例えば散剤、錠剤、カプセル剤、軟膏、注射剤、シロップ剤、水剤、点眼剤、座剤、散布剤等により経口または非経口的に使用される。

〔実施例および発明の効果〕

次に本発明化合物およびその製造方法を、実施例をもって詳細に説明する。

実施例 1

1-シクロプロピル-6-フルオロ-1,4-ジヒドロ-8-メトキシ-4-オキソ-7-(1-ピペラジニル)-3-キノリンカルボン酸の合成

1-シクロプロピル-6,8-ジフルオロ-1,4-ジヒドロ-4-オキソ-7-(1-ピペラジニル)-3-キノリンカルボン酸 0.5 g を、金属ナトリウム 0.2 g を無水メタノール 9 ml に溶かした液に加え、140～150℃で72.5時間反応させた。冷後、溶媒を留去し、残渣に水 4 ml を加えて酢酸で pH = 7 に調整し、不溶物を濾去して氷室中に放置した。析出晶を濾取し、塩化メチレン-メタノール (2 : 1) 6 ml から再結晶して無色プリズム晶の目的物 0.12 g を得た。

融 点 185～187.5℃ (分解)

元素分析値 (%): C₁₈ H₂₀ F₂ N₃ O₄ 1/2 H₂ O

計算値 C : 58.37 H : 5.71 N : 11.35

実測値 C : 57.98 H : 5.52 N : 11.28

実施例 2

1-シクロプロピル-6-フルオロ-1,4-ジヒドロ-8-メトキシ-7-(4-メチル-1-ピペラジニル)-4-オキソ-3-キノリンカルボン酸の合成。

1-シクロプロピル-6-フルオロ-1,4-ジヒドロ-8-メトキシ-4-オキソ-7-(1-ピペラジニル)-3-キノリンカルボン酸 60mg を、ギ酸ナトリウム 22mg、87% ギ酸 0.3ml 及び 37% ホルマリン 25μl の混合物を 100~120℃ で 2 時間撹拌した。冷後、反応液に水 1ml を加え濃縮し、残渣に水 0.5ml を加え 1N-NaOH 水溶液で pH = 7 に調整して氷室中に放置した。析出品を濾取し、水洗して無色針状晶の目的物 33mg を得た。

融 点 229~232℃ (分解)

元素分析値 (%) : $\text{C}_{19} \text{H}_{22} \text{FN}_3 \text{O}_4$

計算値 C : 60.79 H : 5.91 N : 11.19

実測値 C : 60.80 H : 5.90 N : 11.15

試験例 1 抗菌スペクトル

抗菌試験は日本化学療法学会指定の方法に準じて実施した。その結果を表 1 に示す。

表 1

試 験 物 (10 ⁶ 菌数/μl)	グラム	MIC (μg/μl)				
		実施例 1	実施例 2	NFLX	CFLX	MND
枯 草 菌	+	0.025	0.025	0.20	0.05	—
黄色ブドウ球菌	+	0.10	0.10	0.78	0.39	—
"	+	0.10	0.10	0.78	0.39	—
表皮ブドウ球菌	+	0.10	0.10	0.39	0.20	—
大 腸 菌	—	≤0.0063	0.0125	0.05	±0.0063	—
"	—	0.025	0.025	0.05	0.0125	—
変 形 菌	—	0.0125	0.025	0.05	0.0125	—
"	—	0.025	0.05	0.05	0.025	—
"	—	0.05	0.10	0.05	0.05	—
肺 炎 桿 菌	—	0.025	0.05	0.05	0.0125	—
"	—	0.05	0.10	0.10	0.05	—
エンテロバクター	—	0.05	0.10	0.10	0.025	—
シトロバクター	—	0.025	0.05	0.05	0.0125	—
セラ チ ア	—	0.05	0.10	0.05	0.05	—
赤 痢 菌	—	0.0125	0.025	0.05	0.0125	—
サル モ ネ ラ	—	0.05	0.10	0.10	0.0125	—
緑 膿 菌	—	0.10	0.39	0.20	0.05	—
"	—	0.78	1.56	1.56	0.39	—
エル シ ニ ア	—	0.05	0.10	0.10	0.05	—
アシネトバクター	—	0.10	0.10	3.13	0.39	—
アルカリゲネス	—	0.20	0.39	3.13	0.39	—
バクテロイデス	—	0.78	0.39	50	6.25	0.78
"	—	0.39	0.20	25	3.13	0.78
"	—	0.39	0.39	50	3.13	0.78
"	—	1.56	0.39	12.5	3.13	0.39
"	—	1.56	1.56	> 100	12.5	0.39
フソバクテリウム	—	0.39	0.78	6.25	0.78	> 100

試 験 微 生 物 (10 ⁵ 菌数/μl)	グラム	MIC (μg/μl)					
		実施例 1	実施例 2	NFLX	CFLX	MND	
フシバクテリウム	-	3.13	6.25	100	12.5	0.39	
プロピオニ	+	3.13	6.25	25	12.5	0.78	
バクテリウム	+	0.20	0.20	1.56	0.39	0.78	
クロストリジウム	+	3.13	1.56	50	12.5	0.20	
"	+	0.39	0.39	1.56	0.39	0.10	
"	+	3.13	3.13	100	12.5	0.39	
ペプトストレプト	+	0.39	0.78	6.25	1.56	> 100	
"	+	0.20	0.39	1.56	0.20	0.78	
ハイロネラ	-	0.20	0.39	1.56	0.20	0.78	

対照化合物

NFLX：ノルフロキサシ

CFLX：シプロフロキサシ

MND：メトロニダゾール

本発明化合物は、グラム陽性菌に対しては従来知られるノルフロキサシやシプロフロキサシより優れ、嫌気性菌に対しては専門医に推奨されているメトロニダゾールに匹敵する高い活性を示した。

代理人 弁理士 箕 浦 清

手 続 補 正 書 (自 発)

昭和61年2月6日

特許庁長官 宇賀道郎 殿

1. 事件の表示

昭和61年1月21日出願の特許願

2. 発明の名称

選択毒性に優れた8-アルコキシキノロンカルボン酸
およびその塩並びにその製造方法

3. 補正をする者

事件との関係 特許出願人

住 所 東京都千代田区神田駿河台2丁目5番地
名 称 (139) 杏林製薬株式会社

4. 代 理 人

住 所 東京都千代田区神田北乗物町16番地
〒101 英 ビル3階
電話 (252) 6619 (代)
氏 名 (6348) 弁理士 箕 浦 清

5. 補正の対象

明細書の発明の詳細な説明の欄

6. 補正の内容

別紙の通り

補 正 の 内 容

1. 明細書第14頁17行目と18行目の間に次の文
(実施例3及び4)を加入する。

「実施例3

1-シクロプロピル-6-フルオロ-1,4-ジヒドロ-8-メトキシ-7-(3-メチル-1-ピペラジニル)-4-オキソ-3-キノリンカルボン酸の合成。

1-シクロプロピル-6,8-ジフルオロ-1,4-ジヒドロ-7-(3-メチル-1-ピペラジニル)-4-オキソ-3-キノリンカルボン酸1.12gを金属ナトリウム0.4gと無水メタノール20mlから製造したメチラート溶液に加え、封管して140～150℃で70.5時間攪拌した。溶媒を留去後、残渣に少量の水を加えて溶解し酢酸でpH7に調整して濃縮した。この残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー〔展開溶媒；クロロホルム-メタノール-濃アンモニア水(20:6:1)〕で分離精製し、メタノールから再結晶して淡黄色プリズム晶の目的物0.33gを得た。

融点 162 °C ~


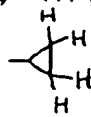
元素分析値 (%) $C_{19} H_{22} F N_3 O_4$

• $1/2 H_2O$

計算値 : C ; 59.37 H ; 6.03 N ; 10.93

実測値 : C ; 59.48 H ; 5.70 N ; 11.07

1H -NMR (δ in $CDCl_3$)

8.79 (1H, S, 2位)、7.85 (1H, d, $J = 12.3 Hz$, 5位)、4.1 ~ 3.9 (1H, m, )、3.77 (3H, S, OCH_3)、3.5 ~ 2.9 (7H, m, ピペラジン)、1.3 ~ 1.0 (7H, m, , CH_3)

実施例 4

7-(3-アミノ-1-ピロリジニル)-1-シクロプロピル-6-フルオロ-1,4-ジヒドロ-8-メトキシ-4-オキソ-3-キノリンカルボン酸の合成。

7-(3-アミノ-1-ピロリジニル)-1-シクロプロピル-6,8-ジフルオロ-1,4-ジヒドロ-4-オキソ-3-キノリンカルボン酸 0.47 g を、金属ナトリウム 0.2 g と無水メタノール 10 ml から製造したメチラート溶液に加え、封管して 140

~150 °C で49時間攪拌した。溶媒を留去後、残渣をシカゲルカラムクロマトグラフィー〔シリカゲル25g、展開溶媒；クロロホルム-メタノール-濃アンモニア水（20：6：1）〕で分離精製し、塩化メチレン-メタノール（1：1）混液から再結晶して淡黄色プリズム晶の目的物6mgを得た。

融点207.5 ~ 212 °C

元素分析値（%） $C_{18} H_{20} F N_3 O_4 \cdot H_2O$

計算値：C；56.99 H；5.82 N；11.13

実測値：C；57.19 H；5.38 N；10.86


質量分析（m/e）：361(M⁺),

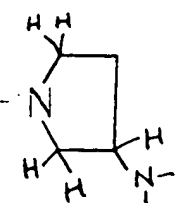
362(M⁺ + 1)

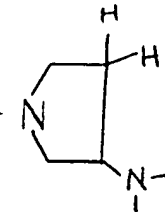
¹H-NMR（δ in D₂O, NaOD）

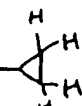
8.48（1H, S, 2位）、7.62（1H, d,

J = 14.5 Hz, 5位）、4.1 ~ 3.9（1H, m,

, 3.55（3H, S, OCH₃）、

3.8 ~ 3.2（5H, m, ）,

2.3 ~ 1.6 (2 H, m, ),

1.2 ~ 0.9 (4 H, m, )]

2. 明細書第15, 16頁の表1の後に別添の表1
(つづき)を加入する。

表 1 (つづき)

試 験 微 生 物 (10 ⁶ 菌数/ml)		グラム	MIC (μg/ml)
			実施例 3
枯 草 菌	Bacillus subtilis PCI 219	+	0.025
黄 色 プ ド ウ 球 菌	Staphylococcus aureus 209 P	+	0.10
"	S.aureus IID 670(Terajima)	+	0.10
表 皮 プ ド ウ 球 菌	S.epidermidis IID 866	+	0.10
大 腸 菌	E.coli NIHJ JC-2	-	≤0.0063
"	E.coli ATCC 10536	-	0.0125
変 形 菌	Proteus vulgaris IFO 3167	-	0.025
"	P.mirabilis IID 994	-	0.025
"	P.morganii IIS 602	-	0.10
肺 炎 桿 菌	Klebsiella pneumoniae KY (GN) 6445	-	0.025
"	K.pneumoniae I-220 S	-	0.05
エンテロバクター	Enterobacter cloacae IID 977	-	0.05
シトロバクター	Citrobacter freundii IID 976	-	0.025
セラチア	Serratia marcescens IID 618	-	0.10
赤 痢 菌	Shigella sonnei IID 969	-	0.0125
サルモネラ	Salmonella enteritidis IID 604	-	0.05
緑 膿 菌	Pseudomonas aeruginosa V-1	-	0.20
"	P.aeruginosa IFO 12689	-	1.56
エルシニア	Yersinia enterocolitica IID 981	-	0.05
アシネトバクター	Acinetobacter anitratus IID 976	-	0.10
アルカリゲネス	Alcaligenes faecalis 0114002	-	0.39
バクテロイデス	Bacteroides fragilis GM 7000	-	0.39
"	B.fragilis 0558	-	0.39
"	B.fragilis 25285	-	0.39
"	B.distasonis 8503	-	0.78
"	B.thetaiotaomicron (0661)	-	0.78
フソバクテリウム	Fusobacterium necrophorum S-45	-	0.39
"	F.varium KYA (ATCC) 8501	-	6.25
プロピオニ	Propionibacterium acens 11828	+	6.25
ペプトコッカス	Peptococcus magnus KY 017	+	0.20
クロストリジウム	Clostridium difficile I-E	+	3.13
"	C.perfringens KYA 13123	+	0.39
"	C.ramosum	+	3.13
ペプトストレプト	Peptostreptococcus anaerobius KYA 27337	+	0.39
"	Pst.micros UPI 5464-1	+	0.20
バイロネラ	Veillonella parvula KYA 10790	-	0.20

手 続 補 正 書 (自 発)

昭和61年5月6日

特許庁長官 宇賀道郎 殿

1. 事件の表示

昭和61年 特許願 第010880号

2. 発明の名称

選択毒性に優れた8-アルコキシキノロンカルボン酸およびその塩並びにその製造方法

3. 補正をする者

事件との関係 特許出願人

住 所 東京都千代田区神田駿河台2丁目5番地

名 称 (139) 杏林製薬株式会社

4. 代 理 人

住 所 東京都千代田区神田北乗物町16番地

〒101 英 ビル3階

電話 (252) 6619 (代)

氏 名 (6348) 弁理士 箕 浦 清

5. 補正の対象

明細書の発明の詳細な説明の欄

6. 補正の内容

別紙の通り

補 正 の 内 容

1. 明細書第14頁18行目の前（昭和61年 2月 6日
付手続補正書第4頁2行目の後）に次の文（実
施例5）を加入。

「実施例5

7-（3-アミノ-4-メチル-1-ピロリジニル）
-1-シクロプロピル-6-フルオロ-1,4-ジヒド
ロ-8-メトキシ-4-オキソ-3-キノリンカルボ
ン酸の合成。

7-（3-アミノ-4-メチル-1-ピロリジニル）
-1-シクロプロピル-6,8-ジフルオロ-1,4-ジ
ヒドロ-4-オキソ-3-キノリンカルボン酸80mg
をナトリウムメチラート・メタノール溶液（金
属ナトリウム50mg，無水メタノール3 ml）に加
え封管して140 ～150 ℃の油浴中で86時間反応
させた。

冷後、溶媒を留去して少量の水を加えて次い
で酢酸でpH7とした。再び溶媒を留去して得ら
れた残渣を、シリカゲルカラムクロマトグラフ

イー〔展開溶媒；クロロホルム－メタノール－濃アンモニア水（20：6：1）〕で分離後、メタノールから再結晶して微黄色プリズム晶の目的物 9 mg を得た。


融点：191.5 ～ 193.5 °C


元素分析値（%）：C₁₈ H₂₂ F N₃ O₄ · 7/5
H₂O

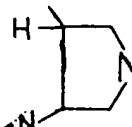
計算値：C；56.96，H；6.24，N；10.49

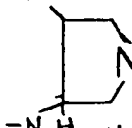
実測値：C；57.10，H；5.98，N；10.42

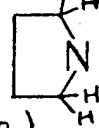
H-NMR（ δ in D₂O, NaOD）

0.7 ～ 1.3（4 H, m, ）,

1.09（3 H, d, J = 6.59 Hz, -N-）,

1.7 ～ 2.1（1 H, m, -N-）,

2.9 ～ 3.2（1 H, q, -N-）,

3.2 ～ 3.8（4 H, m, -N-）,

3.51（3 H, s, -OCH₃）,

3.9. ~4.1 (1 H, m, $\frac{1}{H} \triangle$),

7.57 (1 H, d, $J = 14.5 \text{ Hz}$, 5 位 H),

8.47 (1 H, s, 2 位 H) 」

2. 明細書第17頁の前（昭和61年 2月 6日付手続
補正書の表1（つづき）の後）に別添の表1
（つづき）を加入する。

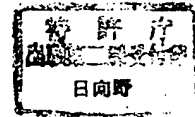
表 1. (つづき) 抗菌スペクトル

試験微生物 (10 ⁵ 菌数 / ml)		グラム	最少発育阻止濃度 (μ g / ml)	
			実施例 4	実施例 5
枯草菌	Bacillus subtilis PCI 219	+	0.025	0.0125
黄色ブドウ球菌	Staphylococcus aureus 209P	+	0.025	0.025
"	S. aureus IID 670 (Terajima)	+	0.025	0.05
表皮ブドウ球菌	S. epidermidis IID 866	+	0.05	0.05
大腸菌	Escherichia coli NIHJ JC-2	-	0.0125	0.0063
"	E. coli ATCC-10536	-	0.025	0.0125
変形菌	Proteus vulgaris IFO 3167	-	0.0125	0.025
"	P. mirabilis IID 994	-	0.025	0.05
"	Morganella morganii IID 602	-	0.05	0.10
肺炎桿菌	Klebsiella pneumoniae KY(GN) 6445	-	0.025	0.025
"	K. pneumoniae 1-220 S	-	0.05	0.05
エンテロバクター	Enterobacter cloacae IID 977	-	0.05	0.05
シトロバクター	Citrobacter freundii IID 976	-	0.025	0.025
セラチア	Serratia marcescens IID 618	-	0.05	0.05
赤痢菌	Shigella sonnei IID 969	-	0.025	0.0125
サルモネラ	Salmonella enteritidis IID 604	-	0.025	0.025
緑膿菌	Pseudomonas aeruginosa V-1	-	0.10	0.20
"	P. aeruginosa IFO 12689	-	0.78	0.78
"	P. aeruginosa IID1210	-	0.39	1.56
セバシア菌	P. cepacia GIFU 518	-	0.78	0.39
マルトフィリア菌	P. maltophilia GIFU 2491	-	0.10	0.10
エルシニア	Yersinia enterocolitica IID 981	-	0.05	0.05
アシネトバクター	Acinetobacter anitratus IID 876	-	0.05	0.025
アルカリゲネス	Alcaligenes faecalis 0114002	-	0.20	0.20
バクテロイデス	Bacteroides fragilis GM 7000	-	0.39	0.78
"	B. fragilis 0558	-	0.20	0.39
"	B. fragilis 25285	-	0.20	0.78
"	B. distasonis 8503	-	0.78	3.13
"	B. thetaiotaomicron (0661)	-	0.39	1.56
フソバクテリウム	Fusobacterium necrophorum S-45	-	0.20	1.56
"	F. varium KYA 8501	-	1.56	12.5
ユーバクテリウム	Eubacterium lentum GAI 5242	+	0.20	0.78
プロピオニバクテリウム	Propionibacterium acnes 11828	+	1.56	6.25
ペプトコッカス	Peptococcus magnus KY 017	+	0.10	0.39
クロストリジウム	Clostridium difficile I-E	+	0.78	6.25
"	C. perfringens KYA 13123	+	0.20	0.78
"	C. ramosum	+	1.56	6.25
ペプトストレプトコッカス	Peptostreptococcus anaerobius KYA 27337	+	0.20	1.56
"	Pst. micros UPI 5464-1	+	0.20	1.56
バイロネラ	Veillonella parvula KYA 10790	-	0.20	1.56

手 続 補 正 書 (自 発)

昭和61年7月11日

特許庁長官 宇賀道郎 殿



1. 事件の表示

昭和61年 特許願 第010880号

2. 発明の名称

選択毒性に優れた8-アルコキシキノロンカルボン酸およびその塩並びにその製造方法

3. 補正をする者

事件との関係 特許出願人

住 所 東京都千代田区神田駿河台2丁目5番地

名 称 (139) 杏林製薬株式会社

4. 代 理 人

住 所 東京都千代田区神田北乗物町16番地

〒101 英 ビル3階

電話 (252) 6619 (代)

氏 名 (6348) 弁理士 箕 浦 清

5. 補正の対象

明細書の発明の詳細な説明の欄

6. 補正の内容

昭和61年5月6日付手続補正書の第3頁3行目と4行目の間(実施例5の後)に別紙の文(実施例6~11, 参考例1~2)を加入する。

実施例 6

1-シクロプロピル-6-フルオロ-1,4-ジヒドロ
-8-メトキシ-4-オキソ-7-(1-ピペラジニル)
-3-キノリンカルボン酸の合成

1-シクロプロピル-6,7-ジフルオロ-1,4-ジ
ヒドロ-8-メトキシ-4-オキソ-3-キノリンカ
ルボン酸 200 mg、無水ピペラジン 180 mg 及び無
水ジメチルスルホキシド (DMSO) 3 ml の混
合物を 70~80℃ の油浴上で 2.5 時間攪拌した。
反応液を減圧濃縮し、残渣に冷水を加えて沈澱
物を汙取し、これを塩化メチレン-メタノール
(1:1) 混液から再結晶して淡黄色プリズム
晶の目的物 40mg を得た。

融点 187 °C (分解)

元素分析値 (%) : $C_{18} H_{20} F N_3 O_4 \cdot 2 H_2 O$

計算値 : C ; 54.40 , H ; 6.09, N ; 10.57

実測値 : C ; 53.96 , H ; 5.99, N ; 10.34

実施例 7

1-シクロプロピル-6-フルオロ-1,4-ジヒドロ
-8-メトキシ-7-(4-メチル-1-ピペラジニル)

－4-オキソ－3-キノリンカルボン酸の合成

1-シクロプロピル－6,7-ジフルオロ－1,4-ジヒドロ－8-メトキシ－4-オキソ－3-キノリンカルボン酸200 mg、N－メチルピペラジン140 mg及び無水DMSO 3 mlの混合物を70～95℃の油浴上で5時間攪拌した。反応液を減圧濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー〔展開溶媒；クロロホルム－メタノール－濃アンモニア水（20：6：1）〕で分離後、メタノールから再結晶して無色針状晶の目的物50mgを得た。

融点221 ～222 °C（分解）

元素分析値（％）：C₁₉ H₂₂ F N₃ O₄

計算値：C；60.79，H；5.91，N；11.19

実測値：C；60.82，H；5.90，N；11.24

実施例 8

1-シクロプロピル－6-フルオロ－1,4-ジヒドロ－8-メトキシ－7-（3-メチル－1-ピペラジニル）－4-オキソ－3-キノリンカルボン酸の合成

1-シクロプロピル－6,7-ジフルオロ－1,4-ジ

ヒドロ-8-メトキシ-4-オキソ-3-キノリンカルボン酸200 mg、2-メチルピペラジン140 mg及び無水DMSO 3 mlの混合物を70~95℃の油浴上で2時間攪拌した。反応液を減圧濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー〔展開溶媒；クロロホルム-メタノール-濃アンモニア水（20：6：1）〕で分離後、メタノールから再結晶して白色粉末状結晶の目的物50mgを得た。

融点162℃～

元素分析値（％）：C₁₉ H₂₂ F N₃ O₄ · ½H₂O

計算値：C；59.37，H；6.03，N；10.93

実測値：C；59.95，H；6.01，N；10.81

実施例9

7-(3-アミノ-1-ピロリジニル)-1-シクロプロピル-6-フルオロ-1,4-ジヒドロ-8-メトキシ-4-オキソ-3-キノリンカルボン酸の合成

1-シクロプロピル-6,7-ジフルオロ-1,4-ジヒドロ-8-メトキシ-4-オキソ-3-キノリンカルボン酸2gの無水アセトニトリル20ml懸濁液

に3-*tert*-ブトキシアミノピロリジン1.86 g 及び1,8-ジアザビシクロ[5,4,0]ウンデセ-7-エン(DBU)1.02 g を加え3時間還流した。反応液を濃縮し残渣にクロロホルム50 ml を加えて溶かし10%クエン酸水溶液20 ml で洗浄した。有機層を更に飽和食塩水で洗浄後無水芒硝で乾燥して濃縮し、残渣に熱メタノール20 ml を加え、冷後析出晶をろ取して黄白色プリズム晶の7-(3-*tert*-ブトキシカルボニルアミノ-1-ピロリジニル)-1-シクロプロピル-1,4-ジヒドロ-6-フルオロ-8-メトキシ-4-オキソ-3-キノリンカルボン酸2.25 g を得た。

融点224 ~ 226 °C (分解)

元素分析値: $C_{23}H_{28}FN_3O_6 \cdot 1/4 H_2O$

計算値: C; 59.28, H; 6.22, N; 9.02

実測値: C; 59.18, H; 6.08, N; 8.82

次いで、この結晶2.23 g にメタノール16 ml を加え懸濁状とし、これに濃塩酸16 ml をゆっくり滴下した。反応液を室温で3時間攪拌後、氷冷して濃アンモニア水で中和し、析出晶をろ取

して十分に水洗した。これを更にメタノール及びエーテルで順次洗浄して白色粉末の目的物 1.52 g を得た。

融点 217 ~ 218 °C

元素分析値：C₁₈ H₂₀ F N₃ O₄ · 1/2 H₂O

計算値：C；58.37，H；5.71，N；11.35

実測値：C；58.68，H；6.10，N；11.14

実施例 10

7-(シス-3-アミノ-4-メチル-1-ピロリジニル)-1-シクロプロピル-6-フルオロ-1,4-ジヒドロ-8-メトキシ-4-オキソ-3-キノリンカルボン酸の合成

1-シクロプロピル-6,7-ジフルオロ-1,4-ジヒドロ-8-メトキシ-4-オキソ-3-キノリンカルボン酸 200 mg、シス-3-tert-ブトキシカルボニルアミノ-4-メチルピロリジン 150 mg、DBU 110 mg 及び無水アセトニトリル 3 ml の混合物を 5 時間還流した。冷後、析出物を濾取し、次いでこれを濃塩酸-メタノール (1:1) 混液 6 ml に加えて 1.5 時間室温で攪拌した。反応液

を濃アンモニア水で中和して氷室中に放置し、析出晶を汙取してこれを冷水で洗淨して無色プリズム晶の目的物90mgを得た。

融点185 ~ 188 °C (分解)

元素分析値 (%) : $C_{19} H_{22} F N_3 O_4 \cdot \frac{3}{2} H_2O$

計算値 : C ; 56.71 , H ; 6.26, N ; 10.44

実測値 : C ; 56.53 , H ; 6.17, N ; 10.37

実施例11

7-(トランス-3-アミノ-4-メチル-1-ピロリジニル)-1-シクロプロピル-6-フルオロ-1,4-ジヒドロ-8-メトキシ-4-オキソ-3-キノリンカルボン酸の合成

1-シクロプロピル-6,7-ジフルオロ-1,4-ジヒドロ-8-メトキシ-4-オキソ-3-キノリンカルボン酸0.40g、トランス-3-tert-ブトキシカルボニルアミノ-4-メチルピロリジン0.41g、DBU 0.21g 及び無水アセトニトリル 5 ml の混合物を2.5 時間還流後、反応液を減圧濃縮した。残渣にクロロホルム40mlを加え、10%クエン酸

水溶液、飽和食塩水各々20 mlで順次洗浄して芒硝乾燥の後、減圧濃縮し、残渣をエタノールより結晶化して7-(トランス-3-ト-ブトキシカルボニルアミノ-4-メチル-1-ピロリジニル)-1-シクロプロピル-6-フルオロ-1,4-ジヒドロ-8-メトキシ-4-オキソ-3-キノリンカルボン酸を得た。次いで、この結晶をメタノール5 mlに懸濁し、濃塩酸5 mlを滴下し、室温にて1.5 時間攪拌後、濃アンモニア水で中和して析出品を濾取し充分水洗して無色粉末晶の目的物0.29 gを得た。

融点214 ~215 °C

元素分析値(%) : C₁₉ H₂₂ F N₃ O₄

計算値 : C ; 60.07 , H ; 5.97, N ; 11.06

実測値 : C ; 60.41 , H ; 5.80, N ; 11.05

参考例 1

3-メトキシ-2,4,5-トリフルオロ安息香酸の合成

1,2,3,4-テトラフルオロベンゼン50 gをバードンらの方法[テトラヘドロン22 2541(1966)]

に準じてブロム化及びメトキシ化を行ない無色油状の1-ブromo-3-メトキシ-2,4,5-トリフルオロベンゼンを22.21 g 得た。

得られた油状物22 g の無水N-メチル-2-ピロリドン37 ml 溶液を耐圧管に仕込みシアン化第一銅10 g を加え140 ~ 150 °C で4.5 時間加熱した。冷後反応液に塩化第二鉄・6水和物44 g 及び濃塩酸11 ml の水溶液60 ml を加え、50~60°C に加温し20分間攪拌した。反応液をエーテルで抽出し、有機層は希塩酸水溶液で洗浄後水洗し、さらに飽和食塩水で洗浄した。芒硝乾燥後濃縮し、残渣を減圧蒸留して無色油状の3-メトキシ-2,4,5-トリフルオロベンゾニトリルを14.25 g 得た。沸点94°C / 8 mm Hg

得られた油状物14.2 g に濃硫酸8.5 ml 及び水40 ml を加え110 °C で1時間攪拌した。冷後反応液を氷水50 ml 中に注ぎ析出晶を汙取して水洗し、得られた結晶を塩化メチレン-n-ヘキサン混液から再結晶して白色針状晶の3-メトキシ-2,4,5-トリフルオロベンツアミドを11.59 g 得た。

融点 130 ~ 133 °C

次いで、この結晶に 18 規定硫酸 150 ml を加え 3.5 時間 100 °C に加熱した。冷後水 400 ml を加え析出晶を汔取し、得られた結晶を n-ヘキサンより再結晶して無色針状晶の目的物を 9.61 g 得た。

融点 98 ~ 101 °C

元素分析値 : C₈ H₅ F₃ O₃

計算値 : C ; 46.62 , H ; 2.45

分析値 : C ; 46.68 , H ; 2.48

参考例 2

1-シクロプロピル-6,7-ジフルオロ-1,4-ジヒドロ-8-メトキシ-4-オキソ-3-キノリンカルボン酸の合成

3-メトキシ-2,4,5-トリフルオロ安息香酸 9.4 g に塩化チオニル 50 ml を加え 3 時間還流した。塩化チオニルを留去後残渣を減圧蒸留して黄色油状の 3-メトキシ-2,4,5-トリフルオロベンゾイルクロライド 8.86 g を得た。沸点 108 ~ 112 °C / 20 mm Hg

マグネシウムエトキサイド5.9 gにマロン酸ジエチル7 gの無水トルエン35ml溶液を滴下し50~60℃で2時間加温した。次に-10℃に冷却後先の酸クロライド8.86 gの無水トルエン10ml溶液を15分間で滴下した。-5℃~0℃で1時間攪拌後濃硫酸8 mlを含む氷水30mlを加えトルエン層を分取した。有機層は飽和食塩水で洗浄後無水芒硝で乾燥して濃縮し、かっ色油状の3-メトキシ-2,4,5-トリフルオロベンゾイルマロネート13.64 gを得た。

得られた油状物13.55 gに水20ml及びp-トルエンスルホン酸14mgを加え9時間還流した。冷後反応液を塩化メチレンで抽出し、有機層を7%炭酸水素ナトリウムで洗い、次いで飽和食塩水で洗った。有機層を無水芒硝で乾燥後濃縮し黄色油状の3-メトキシ-2,4,5-トリフルオロベンゾイル酢酸エチルを10.29 g得た。

得られた酢酸エチル体9.79 gに無水酢酸9.6 g及びオルトギ酸エチル8.4 gを加え、3時間還流した。更に無水酢酸3.2 g及びオルトギ酸

エチル 8.8 g を追加し 8 時間還流した。反応液を濃縮し茶かっ色油状の 2-(3-メトキシ-2,4,5-トリフルオロベンゾイル)-3-エトキシアクリル酸エチルを 9.73 g 得た。

得られた油状物 9.73 g をエタノール 20 ml に溶かし氷冷下シクロプロピルアミン 2.0 g を滴下した。室温で 2 時間攪拌後濃縮し残渣をシリカゲルカラムクロマト〔溶媒；n-ヘキサン：酢酸エチル = 5 : 1〕で精製をおこない黄白色結晶の 2-(3-メトキシ-2,4,5-トリフルオロベンゾイル)-3-シクロプロピルアミノアクリル酸エチルを 7.52 g 得た。

融点 56~58°C

元素分析値：C₁₆ H₁₆ F₃ NO₄

計算値：C；55.98，H；4.70，N；4.08

分析値：C；56.07，H；4.66，N；4.07

得られた結晶 6.68 g を無水ジメチルホルムアミド 26 ml に溶かし、フッ化ナトリウム 1.31 g を加え 5 時間還流した。冷後反応液を氷水 100 ml 中に注ぎ、析出晶を濾取して水洗し、これを酢

酸エチルから再結晶して無色針状晶の1-シクロ
プロピル-6,7-ジフルオロ-1,4-ジヒドロ-8-
メトキシ-4-オキソ-3-キノリンカルボン酸エ
チルを4.53 g 得た。

融点 178 ~ 180 °C

元素分析値 : $C_{16} H_{15} F_2 NO_4$

計算値 : C ; 59.44 , H ; 4.68, N ; 4.33

分析値 : C ; 59.34 , H ; 4.59, N ; 4.33

次いで、この結晶 4.5 g に酢酸 30 ml、濃硫酸
4 ml 及び水 22 ml の混液を加え 1 時間還流した。
冷後氷水 100 ml を加えた析出晶を汙取し、水洗
後乾燥して無色粉末の目的物を 4 g 得た。

融点 185 ~ 186 °C

元素分析値 : $C_{14} H_{11} F_2 NO_4$

計算値 : C ; 56.95 , H ; 3.76, N ; 4.74

分析値 : C ; 56.68 , H ; 3.70, N ; 4.74